放射损伤救治中纳米材料的应用及研究现状

华建忠[1]，董娟聪[1]，刘晓明[1]，党旭红[1]，贾欣然[1]，于金环[2]

1（中国辐射防护研究院，山西 太原 030006）

2（中韩（长春）国际合作示范区疾病预防控制中心，吉林 长春 130051）

摘要：随着核技术在工业、医学等领域应用的发展，人们受到放射损伤的可能性也随之增加。尽管目前有一些放射损伤救治的小分子药物已应用于临床或处于临床前研究，但其较短的血液循环时间和较快的新陈代谢速度极大地削弱了其救治效果。纳米材料在放射损伤救治中的应用日益受到学术界和医学界的关注。与其他小分子药物相比，纳米材料在放射损伤救治研究中表现出一系列优势，这包括它们卓越的生物活性、化学稳定性、卓越的组织相容性和靶向递送能力。通过合理地设计和开发纳米药物，有望弥补现有放射损伤救治小分子药物的缺陷。鉴于纳米材料具有诸多优势，本综述概述了纳米材料参与放射损伤救治的设计策略及分类，同时分析了常见放射性疾病的致病机制和利用纳米材料进行救治的研究现状，包括放射性核素内污染的纳米促排疗法。然而，尽管这些纳米材料具有广泛的应用潜力，但其生物安全性和临床疗效仍需深入研究和调查。最后，还讨论了纳米材料用于放射损伤救治所面临的挑战和未来前景。

关键词：纳米材料；放射损伤；放射性疾病；促排

中图分类号： TL73/R818

Application and research progress of nanomaterials in the treatment of radiation injury

HUA Jianzhong[1]，DONG Juancong[1]，LIU Xiaoming[1]，DANG Xuhong[1]，JIA Xinran[1]，YU Jinhuan[2]

1(China Institute for Radiation Protection,Taiyuan 030006,China)

2(Center for Disease Control and Prevention of China-Rok(Changchun)International Cooperation Demonstration Zone,Changchun 130051,China)

Abstract: With the development of nuclear technology in industrial and medical fields,the possibility of radiation injury to humans also increases.Although some small molecule drugs for radiation injury treatment have been applied in clinical practice or are undergoing preclinical research,their short circulation time and fast metabolism greatly weaken their therapeutic effects.The application of nanomaterials in radiation injury treatment has increasingly attracted the attention of academia and medicine.Compared with small molecule drugs,nanomaterials have shown a series of advantages in radiation injury treatment research, including excellent bioactivity,chemical stability,excellent tissue compatibility,and targeted delivery ability. By rationally designing and developing nanomedicines,it is hoped to compensate for the defects of existing radiation injury treatment small molecule drugs.Given the many advantages of nanomaterials,this review summarizes the design strategies and classification of nanomaterials involved in radiation injury treatment,and analyzes the pathogenic mechanisms of common radiation-induced diseases and the research status of nanomaterial treatment of various radioactive diseases,including nanoprompting therapy for internal contamination with radioactive nuclides.However,although these nanomaterials have extensive application potential,their biosecurity and clinical efficacy still need further research and investigation,Finally,the challenges and future prospects of using nanomaterials for radiation injury treatment are discussed.

Key words: nanomaterials;radiation injury;radioactive diseases; elimination enhancement

1 引言

第一作者：华建忠，男，1999 年出生，2022 年于吉林大学获医学学士学位，目前专业为放射医学，研究领域为放射性药物的临床应用

通信作者：刘晓明，E-mail：lxmsxqx@163.com

First author:HUA Jianzhong,male,born in 1999,graduated from Jilin University with a bachelor’s degree in 2022,focusing on clinical application of radiopharmaceuticals

Corresponding author:LIU Xiaoming,E-mail：lxmsxqx@163.com

快速发展的核技术像是一把双刃剑，在给人类带来越来越多的利益的同时，也给人类带来潜在的危害。放射治疗作为常规的癌症治疗方法之一，能够对肿瘤细胞起到一定的杀伤作用，但也不可避免地对周围健康细胞或组织造成放射损伤，引发一系列放射性疾病，如辐射引起的造血系统损伤、放射性肠损伤、放射性肺炎与肺纤维化和放射性皮肤病等[1]。此外，在其他一些场景中，包括核弹爆炸、核事故、脏弹袭击等，电离辐射也对人类构成了严重的威胁。

在这种背景下，设计和开发放射损伤救治药物具有重要意义，各种放射性事故的救援与放射性疾病的治疗对其需求迫切。人们为寻找有效的损伤救治药物做了许多努力，但迄今为止研制的药物多为有机小分子试剂，仍然存在诸如生物利用度低、体内循环时间短和代谢快等许多缺陷[2]。如氨磷汀类药物本身半衰期短，毒性适中，但过量服用后不可避免地出现低血压、恶心、呕吐、虚弱、疲倦、嗜睡等临床症状[3]。因此，它们的普遍适用性在放射医学领域相对受限。

纳米概念自 20 世纪 70 年代被提出至今已有近 50 年，随着纳米技术的发展和进步，其在医学领域的应用也取得了重大突破[4]。纳米药物具有多种优良特性，其高溶解度、生物相容性、稳定性高等良好的性质奠定了其在医学领域应用的基础[5]。首先，一些放射损伤救治药物可通过聚合实现纳米化；其次，纳米材料可以作为分子放射损伤救治药物的递送载体。另一类研究比较深入的是纳米酶，与传统药物相比，抗氧化纳米酶具有更高的抗氧化效能、更强的稳定性和体内耐受性，已被证明可以通过消除各种活性氧（ROS）和活性氮（RNS），促进 DNA 损伤的修复，改善多种放射性疾病的氧化损伤[6]。

本文综述了参与放射损伤救治的纳米材料的设计策略及分类，重点介绍了各种放射损伤救治的纳米材料的开发现状，包括对放射性造血系统损伤、肠损伤、脑损伤、肾损伤、皮肤和生殖系统损伤、放射性肺炎和肺纤维化的救治，以及放射性核素内污染的纳米促排药物。最后讨论了纳米药物研究的挑战与未来展望。本综述旨在帮助研究者更好地了解纳米材料在放射损伤救治中的研究进展，从而促进该领域进一步的发展。

2 放射损伤救治纳米材料的设计策略

纳米药物可以克服传统药物体内循环时间短、代谢速度快等一系列固有问题。此外，纳米药物还具有催化活性强、易于批量生产、储存时间长、成本低、在极端条件下稳定性高等优点。常见的纳米材料设计策略包括以下三种：（i）纳米损伤救治小分子药物的聚合，（ii）利用纳米载体递送损伤救治药物，（iii）具有放射损伤救治作用的纳米酶，（iv）刺激反应性纳米药物。

2.1 纳米损伤救治小分子药物的聚合

目前，将放射损伤救治药物聚合成纳米材料的方法有多种，包括乳化、高压均质等。例如乳化方面，采用表面活性剂和助表面活性剂将水飞蓟素成功乳化成 3~8nm 的纳米乳液。与典型的水飞蓟素单分子相比，纳米化后水飞蓟素的效果得到了很好的保留，生物利用度也得到了很大的提高[7]。通过高压均质法，Chen 合成了纳米 GLSO@P188/PEG400 药物（尺寸约 90nm），提高了水溶性，进一步减弱了过量 ROS 的产生，更好地保护线粒体免受 X 射线损伤[8]。显然，该研究为解决具有良好放射损伤救治作用但不具有良好水溶性的药物提供了一种很有前景的策略。

此外，在某些情况下，纳米材料可以通过其他方法辅助。例如，作为传统的放射防护药物，硫辛酸（LA）的血浆半衰期很短，口服给药后其生物利用度降至约为摄入剂量的 30%[9]。为了解决这个问题，研究人员设法制备了 11 纳米尺寸的硫辛酸纳米外壳（LANC），并证明了其对 ^{99m}Tc-MiBi 诱导的心血管组织损伤具有治疗潜力[10]。

2.2 利用纳米载体递送损伤救治药物

除了组装成纳米粒子外，将药物装载到低毒性的纳米载体上是提高体内疗效和克服低生物利用度等缺陷的另一有效途径。为了实现这一目标，有机纳米载体壳聚糖和聚乳酸-乙醇酸共聚物（PLGA）是最常见的具有重要价值的无毒药物载体[11]。在 Daoben Hua 等人[12]的一项研究中，提供了一种新的口服纳米药物

PDA@Arg-CS(THA)(200nm)，可有效缓解射线引起的胃肠道综合征。

与有机纳米载体相比，无机药物载体具有稳定性、高负荷能力和在体内循环时间长的优点。例如，Schweitzer 等人[13]利用二氧化硅作为一种常用的低毒性、可生物降解的纳米载体来传递黑色素，从而合成了覆盖黑色素的纳米颗粒。结果表明，它对射线所致的骨髓损伤具有较好的保护作用。

2.3 具有放射损伤救治作用的纳米酶

纳米酶的设计和合成模拟了抗氧化酶的特性，可以用来清除射线引起的各种 ROS 或 RNS。与传统的放射损伤救治药物相比，抗氧化纳米酶具有更高的抗氧化效能、更强的稳定性和对体内恶劣微环境的耐受性，已被证明可以改善不同放射性疾病模型中的氧化损伤。以下总结了五种常见的抗氧化纳米酶：（i）氧化铈基纳米酶，（ii）过渡金属二硫族纳米酶，（iii）贵金属纳米酶，（iv）碳基纳米酶，（v）迈克烯（Mxene）纳米酶。

2.3.1 氧化铈基纳米酶

氧化铈纳米粒子（CNPs）作用原理主要是由于其在生物体中易于发生氧化还原反应，氧化态在 Ce^{4+} 和 Ce^{3+}之间快速转变（由氧空位诱导）。一些研究人员指出 CNPs 允许氢沉淀来中和有毒的自由基。CNPs 的这些特性保证了其可以用于有效治疗放射损伤[14][15]。

2.3.2 过渡金属二硫族纳米酶

与氧化铈主要依赖于铈原子的价态变化完全不同，过渡金属元素自出现以来就因其固有的活跃的氧化还原反应性而引起关注。与 CNPs 相比，包含过渡金属元素的过渡金属二硫族化物（TMDC）具有独特的层状结构，显示为 MX2 型，其中 M 代表过渡金属元素（Mo，W，Re，Ti，Hf，Nb，Ta），X 代表硫族元素（S，Se，Te）。本质上来说，这种层结构是一个三明治形状的 X-M-X 层。同一层中的原子是共价键，而相邻层通过弱范德华力连接，这种结构有助于 TMDC 变得灵活且可调整，以形成多种形式。这些特性使 TMDC 具有清除自由基能力强、生物相容性好、生物毒性低等特殊的优势[16]。

2.3.3 贵金属纳米酶

铂（Pt）是开发贵金属纳米药物的重要材料。Takeki Hamasaki[17]发现 Pt 纳米粒子具有清除•O^{2-}和•OH 的能力。Wang 等人[18]合成的中空铂钯铑（PtPdRh）纳米立方体，被证实具有过氧化氢酶、过氧化物酶和超氧化物歧化酶（SOD）类似物的作用，可以有效地去除 ROS。Wei 等人[19]进一步加入钼 Mo，合成 PtPdMo，发现其可以通过消除 ROS 积累和增强 DNA 修复能力，抑制肠上皮细胞凋亡，减少多器官氧化应激反应，提高骨髓和外周血细胞数量。

2.3.4 碳基纳米酶

碳基纳米材料由于其不饱和键能与自由基发生强烈反应并清除自由基，得到放射医学领域研究的广泛关注。目前，已经报道了的碳基纳米材料包括零维富勒烯、一维碳纳米管、二维石墨烯为代表。

富勒烯是石墨碳的典型零维同素异形体，称为 C60。Sergey V. Gudkov 等[20]研究了未修饰的水化 C60 富勒烯分子（C60UHFM），发现 C60UHFM 可以减少辐照水中 ROS 的生成，并通过减少 DNA 损伤，减轻白细胞和血小板的损失，促进小肠组织的再生，减轻处理小鼠的放射损伤。另一个团队通过机械化学合成了水溶性富勒烯醇@纳米蒙脱土（NMMT），具有较高的化学稳定性和广泛的自由基清除能力，可以有效减轻 ROS 对线粒体和 DNA 的损伤。有意义的是，NMMT 作为药物载体具有较强的肠道粘附能力，使富勒烯醇在十二指肠停留时间较长，从而减轻辐射引起小鼠的腹泻、体重减轻和十二指肠组织病理学等损伤[21]。

一维碳纳米管的研究尚不充分，目前发现碳纳米管具有优异的细胞渗透性等其他特性，使其适合用于构建药物传递系统[22]。二维碳基纳米材料的代表是石墨烯、石墨炔，其中氧化石墨烯是一种水溶性、无毒、可生物降解、可修饰的纳米材料，其所有的碳原子都是暴露的，边缘的碳原子比平面上的碳原子更具活性，氧化石墨烯的开放结构使其能够有效地捕获氧自由基[23]。

2.3.5Mxene 纳米酶

基于对以石墨烯为代表的二维（2D）纳米材料的深入和全面的认识，许多二维纳米片由于其更大的表

面积比和高载货结构而被用于放射医学领域。通常，具有二维结构的纳米材料，如碳化钛和碳化铌，也称为 MXene，化学式为 $M_{n+1}X_nT_x$(n=1~3)，其中 M 和 X 分别代表早期过渡金属和 C 或 N 元素，Tx 指表面基团[24]。

2.4 刺激反应性纳米药物

刺激响应纳米粒子，也被称为智能纳米材料，该技术在放射医学领域应用较少，大多研究是针对活性氧与射线的反应。活性氧反应纳米药物可以降解并释放药物与活性氧反应，这可以作为一种靶向的放射损伤救治方法。例如利用 ROS 反应连接剂硫酮在 ROS 刺激下可诱导级联激活反应，将 WR-1065 传递给细胞，制备的载药纳米颗粒（PCEC/WR-1065NPs）。结果表明，PCEC/WR-1065NPs 可以防止药物被胃液破坏，并在 ROS 病变中智能释放 WR-1065，从而提高生存效益，减轻造血损伤[25]。尽管这一方向的研究有很大潜力，但开发高效的 ROS 反应性纳米药物仍有很长的路要走。

3 纳米药物在放射损伤救治中的作用

基于上述放射损伤救治纳米材料的构建策略，众多纳米放射损伤救治药物被陆续报道，这些纳米材料在放射损伤救治中展现出了良好的应用前景。以下将从不同组织/器官的角度对纳米材料介导的放射损伤救治进行总结（表 1）。

表 1.放射损伤救治领域的新型纳米药物总结

Table 1 A summary of new nanomedicine in the field of radiation injury treatment

损伤救治方向	纳米药物/治疗	第一作者	年份	参考文献
造血	TiO_2 纳米颗粒	宋莎莎	2016	[26-32]
	超声微泡联合氢和纳米氧化铈	徐晓培	2022	
	超小纳米团簇 Au-MoS_2	边佩鲜	2019	
	红景天苷纳米脂质体	夏书芹	2014	
	超薄二维碳化铌(Nb2C)Mxene	Xiangyi Ren	2019	
	GT3-Nano	Sang-Gyu Lee	2021	
	PBA-Crocin	Lu Wang	2022	
胃、肠	Fullerenol@nano-montmorillonite nanocomposite	Chengyan Wang	2022	[34-37]
	GDY-BSA NPs	Jiani Xie	2020	
	微藻纳米集成系统（SP@ASXnano）	Dongxiao Zhang	2023	
	miRNA-200 负载脂质纳米颗粒	Xiyang Wei	2023	[39]
	S-rCPDs@MPs	张加鑫	2023	
肺	透明质酸纳米颗粒	Anna Lierova	2020	[41-43]
	甘露糖基化聚多巴胺纳米颗粒	Li Shen	2023	
	MSCs 膜表面锚定载药纳米颗粒	Hailin Zhou	2023	
脑	纳米级细胞外囊泡注射治疗	Ron J Leavitt	2020	[45-46]
	金纳米颗粒结合α-硫辛酸混合物(AuNPs-ALA)	Noha F Abdelkader	2022	
肾	钼基纳米团簇 POM	Dalong Ni	2018	[47-48]
	MoS_2	Xiao-Dong Zhang	2016	
	纳米水飞蓟素乳液	Manish Adhikari	2015	[7]
生殖	MgH_2	Jing Ma	2022	[49]
皮肤	纳米富勒烯醇	Hanying Yin	2023	[51-53]

	二氧化硅-氧化铈纳米酶	Daijun Zhou	2022	
	Omega-3 纳米乳凝胶	Basma M Morsy	2023	
促排	WSC-DTPA 纳米药物	胡丹飞	2013	[56-62]
	COS-HOPO、PEG-MNPs、$Na_9[A\text{-}PW_9O_{34}]$·$7H_2O$,$PW_9$	石培珩	2020-2022	
	聚乙二醇修饰的黑色素纳米药物（MNPs-PEG）	缪玉	2021	
	新型共价有机纳米药物（CON-AO）	白茹	2021	
	壳聚糖－乙二胺四乙酸纳米药物(CEC－Nano)	许玉杰	2010-2012	

3.1 纳米材料用于放射性疾病的救治

3.1.1 造血系统损伤救治

人体造血系统在受到电离辐射后会出现血细胞生成抑制，全血细胞减少，不同造血细胞辐射敏感性不同，严重者可导致感染并发症和出血综合征的发生，造血机能衰竭并且丧失自我修复能力的机体甚至需要造血重建。实验表明 TiO_2 纳米药物对辐射损伤效应有一定的保护作用，通过体外血浆稳定性实验与研究致死剂量照射小鼠的辐射生物效应及机制，验证了使用 TiO_2 纳米药物可逐渐恢复造血系统功能[26]。另有一种超声微泡联合氢和纳米氧化铈作为辐射防护剂也可发挥抗辐射作用[27]。将纳米药物 MoS_2 与金进行杂交形成的超小纳米团簇 Au-MoS_2 具有更强的催化 H_2O_2 分解的能力，能够保护受到高能辐射损伤的骨髓造血系统[28]。Xia[29]对比了普通红景天苷（SE）和采用纳米脂质体包埋的红景天苷（SNL）对亚急性辐射损伤的防护效果，发现纳米级防护药物对造血系统功能的改善作用更为显著。Ren[30]的团队则是开发了超薄二维碳化铌(Nb2C)MXene 纳米药物，研究证实其可以逆转受辐照小鼠造血系统的损伤，显著提高受照后小鼠存活率，扩展了内照射纳米药物的应用。Lee[31]报道了一种γ-生育三烯酚（GT3）的纳米药物简称 GT3-Nano，在减轻小鼠全身照射的亚致死性和致死性骨髓抑制方面非常有效，GT3-Nano 可以促进内照射治疗的小鼠造血功能快速恢复。Wang[32]开发了一种用 4-戊基苯硼酸（PBA）修饰藏红花素-I 的纳米药物，对 ROS 表现出有效的针对性和清除活性，在体外表现出良好的生物相容性，显著预防了辐射诱导的外周血细胞损伤。

可见基于多样化的纳米药物构建策略，设计和开发更多面向造血系统损伤、具有预防和治疗作用、具有良好生物相容性、生物利用度和生物安全性的纳米材料具有巨大的临床前景和现实意义。遗憾的是，大多数新研制的纳米药物仍处于临床试验阶段，他们虽然已在动物模型中被证实了有效性，但距离人体放射性损伤救治的应用还需要进一步验证，包括对其毒性、耐受性、吸收与排泄等的确认。

3.1.2 放射性肠损伤的救治

小肠是人体第二大辐射敏感器官，在临床放疗中 X 射线辐照引起的胃肠道损伤是一个严重的临床问题，不仅限制了放射治疗剂量，而且在放疗后会引起放射性肠炎等一系列放射疾病或其他不良反应。肠隐窝的损伤是放射性肠损伤的中心问题，小肠隐窝部上皮细胞辐射最敏感，隐窝的增殖细胞有较强的亚致死性损伤的修复能力，这里是多数药物治疗的靶点。然而由于许多传统的分子药物都没有口服活性，因此其在胃肠道治疗中的广泛应用受到了限制。许多纳米材料具有良好的化学稳定性，可以在复杂的胃酸环境中保持药物活性[33]。

Zhang[34]的团队开发的聚多巴胺包被的纳米口服药物能有效缓解放射后的胃肠道综合征。其作用目标主要是针对自由基，纳米药物的自由基清除效果高于一般自由基清除剂。Xie[35]的团队开发了石墨炔纳米颗粒（GDY NPs）作为新的纳米药物，其独特的物理和化学特性可以实现对胃肠道的有效治疗。实验发现石墨炔不仅具有较强的离域π共轭结构和高反应性二乙炔键，有高效、多类型的自由基清除活性，其次由于其纳米级尺寸，GDY NPs 可以在胃肠道中停留相对较长的时间。这些特点使得 GDY NPs 不仅能通过口服

有效清除 ROS，从而在放射损伤后保护胃肠道，而且在治疗后能快速排泄，毒性低。Zhang[36]等人结合天然微藻螺旋藻（SP）和虾青素纳米颗粒（ASXnano）构建了一种口服微藻纳米药物，该药物可以结合微藻和纳米颗粒的特性，以改善放射损伤后的肠道症状。

针对肠隐窝损伤的治疗药物是最直接有效的，Wei[39]等人提供了令人信服的研究证据，其发现居住在隐窝中的肠道干细胞（ISC）对于维持肠上皮的稳态至关重要，并可促进损伤后的再生，其中 miRNA-200 家族与辐射损伤密切相关。制备 miRNA-200 负载脂质纳米药物,通过实验证明其能够促进典型 MicroRNA 缺陷小鼠的肠道上皮再生。此外，研究发现碳化聚合物点具有 ROS 清除能力，可以减轻细胞和组织的氧化应激损伤，其中一个团队[37]制备的新型碳化聚合物点纳米微球（S-rCPDs@MPs）经实验证实可以减少肠隐窝细胞凋亡，减轻肠系膜血管内皮损伤，抑制肠组织 TGF-β1 mRNA 表达，保护肠道菌群的多样性，对放射性肠损伤救治有积极作用。其他以普鲁士蓝为基材的肠靶向纳米注射制剂也具有救治效果[38]。

综上，针对胃肠道放射损伤的切入点有很多，相关纳米药物的设计可以从许多方面进行优化，例如尺寸、给药途径及针对重要治疗靶点，以期提高放射损伤救治药物对胃肠道放射损伤治疗的有效性。

3.1.3 放射性肺炎和肺纤维化的救治

肺，是受辐射诱发放射性损伤最严重的器官之一。放疗后发生放射性肺损伤的患者比例高达 20%。目前公认的放射性肺损伤分为三个阶段，即潜伏期、肺炎期和晚期纤维化期。放射性肺炎是一种急性炎症过程，特征是将多种免疫细胞募集到组织中；表达多种细胞因子、趋化因子和粘附分子；结果导致间质和肺泡间隙水肿。放射性纤维化（RF），主要由成纤维细胞和肌成纤维细胞的积累驱动，这些成纤维细胞和肌成纤维细胞广泛产生胶原蛋白和细胞外基质（ECM）蛋白，导致组织和器官功能受损[40]。纳米药物治疗的原理主要是靶向针对相关免疫细胞与 ECM。

Anna[41]等人证明透明质酸纳米药物的应用可导致放射性肺损伤相关的分子和细胞发生显著变化。这些发现表明，透明质酸纳米药物可以减少肺组织中有害的放射诱导反应，从而减少导致 RF 的 ECM 降解。Li[42]针对目前 RF 药物治疗不能有效靶向肺部的问题，和吸入治疗难以穿透气道粘液的问题，合成了甘露糖基化聚多巴胺纳米药物，通过靶向 M2 巨噬细胞和抑制 TGF-β1/Smad3 信号通路来缓解放射诱发的 RF，提供了一种用于治疗和缓解 RF 的新型纳米药物。Zhou[43]的团队采用抗氧化脂药物锚定间充质干细胞（MSCs），通过修饰 MSCs 膜表面的载体，促进免疫细胞（主要包括中性粒细胞、巨噬细胞和调节性 T 细胞）数量和活性的变化，可以提高 MSCs 和药物对放射性肺损伤的治疗效果，减轻炎症，最终防止 RF 的形成。

3.1.4 放射性脑损伤的救治

高达 90%的脑癌幸存者在放疗后出现辐射诱导的认知功能障碍，因神经血管内皮细胞受损，血脑屏障通透性增加，导致认知能力下降。研制救治药物的关键是针对细胞与血脑屏障进行保护，从而减轻放射性脑损伤造成的的认知障碍[44]。Leavitt[45]等研究验证了使用人类神经干细胞衍生的细胞外囊泡纳米注射药物可以缓解辐射诱发的认知功能障碍和神经炎症。Abdelkader[46]评估了金纳米颗粒和α-硫辛酸混合物对辐射诱导的大鼠脑损伤的神经保护作用，与单独使用相比，协同作用减轻了氧化应激、DNA 损伤和组织病理损伤，可以达到更好的疗效。这些研究范例可以为设计和开发救治放射诱发的大脑和神经系统疾病提供宝贵的参考。

3.1.5 放射性肾损伤的救治

下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统在机体受到电离辐射照射后的反应是重要的防御适应功能，普遍认为，放射损伤初期出现的肾上腺皮质功能激活是机体重要抗损伤反应之一，该系统的结构和功能完整性是保持机体放射抵抗力的重要因素。因此，研发保护和改善放射后的肾上腺皮质功能的药物是提高治疗效果的关键。在 Ni 与 Christopher 等[47]联合发表的文章中报道了基于钼（Mo）的多金属氧酸盐纳米药物（POM），其针对 ROS 的清除能力强，有助于治疗放射性肾损伤。Zhang[48]等人设计了高催化活性和半胱氨酸保护的 MoS_2 纳米药物，并进行了临床前研究动物实验。结果表明，在受到照射后，应用 MoS_2 小鼠存活率更高。Adhikari[7]的研究配置了直径在 3-8nm 的纳米水飞蓟素药液，使用 MTT 测定法评估纳米水飞蓟素对人胚胎肾（HEK）细胞的细胞毒性，并检测和分析放射后的细胞死亡率。研究表明纳米水飞蓟素具有肾脏保护作用，尤其对γ辐射诱导的氧化应激有更好的效果。可见，纳米材料具有预防和治疗放射诱发的肾脏疾病的潜

力。

3.1.6 其他放射损伤的救治

辐射对生殖系统的损害可以达到很严重的程度，可导致放射敏感性高的生精细胞凋亡，睾丸受损。对女性而言，卵巢的放射敏感性虽然低于睾丸但仍属于敏感器官，严重者可导致不孕不育。针对生殖功能损伤的新型纳米药物 MgH_2 在生化试验和细胞毒性试验评价中显示，MgH_2 主要作用于男性支持细胞、精原细胞以及圆形精子细胞来保护精子的产生。并且可以通过抑制线粒体介导的睾丸生殖细胞凋亡、阻滞 G2/M 期以及抗炎抗凋亡等作用来改善辐照引起的雄性生殖系统损害。对于卵巢的放射损伤 MgH_2 也具有一定修复作用，但在该研究中并未作重点研究[49]。

放射性皮炎（RD）是放疗最常见的并发症，高达 95%的癌症患者在放疗期间出现 RD，在核事故中放射性皮肤损伤也往往因为没有做到及时的防护成为最常见的放射性疾病。急性 RD 的临床表现以水肿、温热、典型红斑开始，随后表现为干燥，严重时可出现皮肤出血和坏死[50]。虽然许多现有的药物和敷料可用于预防和治疗 RD，包括三乙醇胺、含有 SOD 的药膏或喷雾剂、皮质类固醇、透明质酸等，但其存在稳定性差、长期储存容易失活等缺点。Yin[51]等研究制备的富勒烯醇纳米药物减少了细胞内 ROS 的产生，减轻了人成纤维细胞(HFF-1)的 DNA 损伤和细胞凋亡，局部应用富勒烯醇可以减轻小鼠 RD，其放射损伤救治效果优于典型的 RD 药物。Zhou[52]等设计了一种多功能二氧化硅-氧化铈纳米药物，作用于 miRNA-129，可以实现放射性皮肤损伤的高质量愈合。

口腔粘膜炎是接受放疗的头颈癌患者最常见的并发症之一。Morsy[53]等通过随机临床试验证明外用 Omega-3 纳米乳凝胶药物对改善放射引起的口腔粘膜炎方面有益，并有可能调节口腔微生物菌群失调。

开发放射性疾病救治的纳米药物具有重要的科学意义和实践价值。尽管纳米材料具有诸多的特性对治疗有益，但该研究目前仍处于早期阶段，还需要进一步验证药物的体内安全性，以及哪种给药方法是最有效的，以满足临床需求。

3.2 纳米材料用于放射性核素促排

目前促进体内放射性核素排出的药物（促排药物），主要是一些螯合剂。它们能与放射性核素螯合，形成稳定和不可代谢的可溶性化合物，继而易于通过天然代谢途径（尿与粪便等）从体内排出，例如获得 FDA 批准的 DTPA（二乙烯三胺五乙酸）可用于钚、镅、锔的促排[54]。然而，传统的去污或促排药物有时是低效的，甚至针对诸如铀或钍等一些元素是缺乏的。现有螯合剂虽然可以在体外有效复合放射性核素，但是在生物组织中可能缺乏亲和力和特异性，或者可能显示不利的药代动力学，导致不充分的分散功效或有毒副作用。近些年发现，可通过制备纳米药物来改进螯合剂的吸收、分布和排泄，增强生物利用度，从而提高螯合剂的促排效果。

3.2.1 铀促排

六价铀酰离子（UO_2^{2+}）可通过皮肤黏膜、呼吸吸入和食物链等方式进入人体内并沉积在肾脏和骨骼中难以代谢出体外，而铀的化学毒性和放射毒性将对肾功能、泌尿系统、DNA 和生物分子造成不可逆的损伤。到目前为止，螯合剂促排被认为是最有效的体内铀污染的治疗方法。由于铀酰在血液中的停留时间极短，因此应尽可能迅速地在血液中将铀酰捕获，减少在体内的沉积。例如金属-有机骨架（MOFs）合成纳米药物可以通过其更好的动力学提高捕获效率[55]。Hu[56]的团队制备的水溶性低分子量壳聚糖-二乙烯三氨五乙酸（WSC-DTPA）纳米药物经实验证实对内污染铀有较好促排效果，其中 92.7%WSC-DTPA 纳米药物不仅有促排作用，而且针对铀染毒的大鼠的肝、肾组织有辐射防护作用。Shi[57]的课题组报道了新型双功能铀整合剂 3,2-HOPO 修饰的壳聚糖纳米药物（COS-HOPO)和 PEG 修饰的黑色素纳米药物(PEG-MNPs)和三缺位多金属钨磷酸盐($Na_9[A\text{-}PW_9O_{34}]\cdot 7H_2O$,$PW_9$),，具有“促排+防护”的双重效果。Shi[59]进一步研究还证实 COS-HOPO 不仅是低毒性的纳米促排剂，其四齿配体 COS-HOPO-4 因与铀的络合能力更强而具有更好的促排效果。Miao[58]制备了一种聚乙二醇修饰的黑色素纳米药物(MNPs-PEG)，通过体外实验及细胞和小鼠实验表明对铀促排有明显效果。Bai[60]合成的新型共价有机纳米药物(CON-AO)与传统锕系元素螯合剂相比毒性相当而促排效果更好。以上研究均在动物促排模型中取得初步成效，其距离上市及应用还需要解决在批量合成、临床药效和安全性等多方面的难题。

3.2.2 锶促排

在 Sr 的 21 种同位素中有 17 种具有放射性，^{85}Sr 和 ^{87m}Sr 曾被用于骨扫描成像，现在医学领域多用 ^{89}Sr 来治疗骨转移。锶和同属于碱土元素的钙有类似的化学性质，进入人体的 99%都会聚集在骨，放射性锶在聚集在骨后代谢缓慢，滞留产生持续性照射，可以引起严重后果。国外目前对锶的促排采用影响骨质代谢法和螯合剂结合促排。目前发现的具有较高锶促排效果的非纳米螯合剂有 S106，S186 和中药鸡内金，而针对锶促排的纳米药物研究很少。许玉杰[61][62]领导的团队制备了新型纳米促排药物壳聚糖－乙二胺四乙酸(CTS－EDTA)，并通过动物实验观察了壳聚糖－乙二胺四乙酸纳米药物(CEC－Nano)对放射性锶的促排效果。传统的 EDTA 促排药主要分布于细胞外液，难以对进入细胞内的放射性锶起到促排效果。而新的纳米促排药得益于其生物学特性容易穿过生物膜屏障，能够对细胞内放射性锶也起到促排效果。研究证明，新型纳米药物 CEC－Nano 对 ^{89}Sr 的促排效果明显优于传统促排药物，且预防性给药治疗的促排效果更好，该研究同时也为进一步研制广谱放射性核素污染促排药物提供了实验依据。

到目前为止，纳米促排药物的合成与制备还需要多方面的优化，同时其与放射性核素在体内的结合力、体内毒性也需要进行临床验证。

4 总结与展望

利用放射损伤救治纳米材料的常见设计策略，可以合理设计针对各种放射损伤救治的纳米药物。用于放射损伤救治的纳米材料的研究目前仍处于早期阶段，尽管纳米材料具有诸多特性使其于放射损伤救治有益，但它们的研究开发与临床应用仍存在许多挑战，需要更多思考与革新：

（1）设计者在研究之初就应意识到纳米药物在一定条件下对人体具有一定的毒性。纳米药物的粒径、形状和表面电荷是影响毒性的主要因素，在研究阶段应当将其考虑在内。有研究发现，纳米材料可在细胞摄入过程中或摄入后通过提高 ROS 水平导致细胞损伤，诱导氧化应激和自噬效应[63]，这需要引起研究者的警戒。

（2）纳米药物的研究深度目前相对有限，研究策略也需要更新。辐射损伤过程是一个涉及亚原子、自由基、分子、生物分子、细胞器、细胞甚至组织水平的多层次复杂作用，其中自由基和 ROS 处于损伤事件链的相对上游，但并非唯一的重要靶点。纳米药物治疗的确切机制仍有待阐明，进一步的研究需要考虑与损伤相关的免疫机制与体内微环境等许多重要因素。

（3）到目前为止，尽管越来越多的细胞和动物实验显示了纳米材料在放射损伤救治的巨大潜力，但距离纳米药物的真正大规模应用还有很大的距离。一是纳米材料的选择与合成方法需要优化，二是纳米药物从实验室到临床的转化过程需要推进，包括完善药物安全性评价方法与推进临床试验等。

作者贡献声明：华建忠负责文献的收集和整理，文章的起草和修订；董娟聪、党旭红、刘晓明负责课题的提出，文章的修订，监督和管理；贾欣然、于金环负责方案讨论，资料的收集整理。

参考文献

[1] Xie J, Zhao M, Wang C, *et al*. Rational Design of Nanomaterials for Various Radiation‐Induced Diseases Prevention and Treatment[J]. Advanced Healthcare Materials,2021,10(6):2001615.

[2] Maier P, Wenz F, Herskind C. Radioprotection of normal tissue cells[J]. Strahlentherapie und onkologie, 2014, 190(8): 745.

[3] King M, Joseph S, Albert A, *et al*. Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: a review[J]. Oncology, 2020, 98(2): 61-80.

[4] 赵三虎, 倪瑾, 蔡建明. 纳米技术在生物学中的应用现状及其在放射生物学中的应用前景[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2011, 29(06): 326-330.
ZHAO Sanhu, NI Jin, CAI Jianming. Application of nanotechnology in biology and promising application in radiobiology[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2011, 29(06): 326-330.

[5] 黄芳, 颜美, 王莉等. 浅析纳米药物在医疗领域的应用[J]. 广州化工, 2020, 48(15): 18-20+24.

HUANG Fang, YAN Mei, WANG Li, et al. Analysis of the application of nanomaterials in medical field[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2020, 48(15): 18-20+24.

[6] Zhao R, Liu H, Li Y, *et al*. Catalytic nanozyme for radiation protection[J]. Bioconjugate chemistry, 2021, 32(3): 411-429.

[7] Adhikari M, Arora R. Nano-silymarin provides protection against γ-radiation-induced oxidative stress in cultured human embryonic kidney cells[J]. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2015, 792: 1-11.

[8] Dai C, He L, Ma B, *et al*. Facile nanolization strategy for therapeutic Ganoderma Lucidum spore oil to achieve enhanced protection against radiation‐induced heart disease[J]. Small, 2019, 15(36): 1902642.

[9] Teichert J, Hermann R, Ruus P, *et al*. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha‐lipoic acid following oral administration in healthy volunteers[J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2003, 43(11): 1257-1267.

[10] El-Gebaly R H, Rageh M M, Maamoun I K. Radio-protective potential of lipoic acid free and nano-capsule against 99mTc-MIBI induced injury in cardio vascular tissue[J]. Journal of X-Ray Science and Technology, 2019, 27(1): 83-96.

[11] Pamujula S, Kishore V, Rider B, *et al*. Radioprotection in mice following oral delivery of amifostine nanoparticles[J]. International journal of radiation biology, 2005, 81(3): 251-257.

[12] Zhou Y, Hua S, Yu J, *et al*. A strategy for effective radioprotection by chitosan-based long-circulating nanocarriers[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2015, 3(15): 2931-2934.

[13] Schweitzer A D, Revskaya E, Chu P, *et al*. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer[J]. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2010, 78(5): 1494-1502.

[14] Colon J, Herrera L, Smith J, *et al*. Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2009, 5(2): 225-231.

[15] Colon J, Hsieh N, Ferguson A, *et al*. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2010, 6(5): 698-705.

[16] Wang Q H, Kalantar-Zadeh K, Kis A, *et al*. Electronics and optoelectronics of two-dimensional transition metal dichalcogenides[J]. Nature nanotechnology, 2012, 7(11): 699-712.

[17] Yan H, Kashiwaki T, Hamasaki T, *et al*. The neuroprotective effects of electrolyzed reduced water and its model water containing molecular hydrogen and Pt nanoparticles[C]//BMC proceedings. BioMed Central, 2011, 5: 1-2.

[18] Wang J Y, Mu X, Li Y, *et al*. Hollow PtPdRh nanocubes with enhanced catalytic activities for in vivo clearance of radiation‐induced ROS via surface‐mediated bond breaking[J]. Small, 2018, 14(13): 1703736.

[19] Long W, Mu X, Wang J Y, *et al*. Dislocation engineered PtPdMo alloy with enhanced antioxidant activity for intestinal injury[J]. Frontiers in Chemistry, 2019, 7: 784.

[20] Gudkov S V, Guryev E L, Gapeyev A B, *et al*. Unmodified hydrated C60 fullerene molecules exhibit antioxidant properties, prevent damage to DNA and proteins induced by reactive oxygen species and protect mice against injuries caused by radiation-induced oxidative stress[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2019, 15(1): 37-46.

[21] Wang C, Zhao M, Xie J, *et al*. Fullerenol@ nano-montmorillonite nanocomposite as an efficient radioprotective agent for ameliorating radioactive duodenal injury[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 427: 131725.

[22] Rezaei A, Morsali A, Bozorgmehr M R, *et al*. Quantum chemical analysis of 5-aminolevulinic acid anticancer drug delivery systems: Carbon nanotube,–COOH functionalized carbon nanotube and iron oxide nanoparticle[J]. Journal of Molecular Liquids, 2021, 340: 117182.

[23] Qiao Y, Zhang P, Wang C, *et al*. Reducing X-ray induced oxidative damages in fibroblasts with graphene oxide[J]. Nanomaterials, 2014, 4(2): 522-534.

[24] Guo B, Tian J, Yin X, *et al.* A binder-free electrode based on Ti3C2Tx-rGO aerogel for supercapacitors[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2020, 595: 124683.

[25] Lin X, Wang X, Tian H. Oral delivery of WR-1065 by ROS-responsive PEG-PCL nanoparticles for radioprotection[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2020, 599: 124886.

[26] 宋莎莎. TiO_2纳米颗粒毒性及其辐射生物效应的研究[D]. 北京协和医学院, 2016.
SONG Shasha. Toxicity and biological effect of radiation investigation of TiO_2 nanoparticles[D]. Peking Union Medical College, 2016.
[27] 徐晓培. 超声微泡联合氢-氧化铈系统抗辐射作用的研究[D]. 重庆医科大学, 2022.
XU Xiaopei. Reserach on anti-radiation effect of ultrasonic microbubble combined with hydrogen-cerium oxide system. Chongqing medical university, 2022.
[28] 边佩鲜. 超小纳米团簇Au-MoS_2对辐射氧化损伤的防护作用及辐射对RNAi NICD的MC3T3-E1细胞的影响[D]. 北京协和医学院, 2019.
BIAN Peixian. Prorective effects of ultrasmall Au-MoS_2 clusters for radiation oxidative damage and effects of RNAi NICD down-expression on the MC3T3-E1 cells under radiation damage[D]. Peking Union Medical College, 2019.
[29] 夏书芹, 范明辉, 许时婴, 等. 红景天苷纳米脂质体对亚急性辐射损伤小鼠的防护作用[J]. 食品工业科技, 2014, 35(06): 334-337.
XIA Shuqin,FAN Minghui,XU Shiyin,*et al*. Protective effect of salidroside nano-liposomes against sub-acute radiation damage[J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(06): 334-337.
[30] Ren X, Huo M, Wang M, et al. Highly catalytic niobium carbide (MXene) promotes hematopoietic recovery after rad iation by free radical scavenging[J]. ACS nano, 2019, 13(6): 6438-6454.
[31] Lee S, Kalidindi T M, Lou H, *et al*. γ-Tocotrienol–Loaded Liposomes for Radioprotection from Hematopoietic Side E ffects Caused by Radiotherapeutic Drugs[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2021, 62(4): 584-590.
[32] Wang L, Cao Y, Zhang X, *et al*. Reactive oxygen species-responsive nanodrug of natural crocin-i with prolonged circ ulation for effective radioprotection[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2022, 213: 112441.
[33] Wang C, Zhao M, Xie J, *et al*. Fullerenol@ nano-montmorillonite nanocomposite as an efficient radioprotective agent for ameliorating radioactive duodenal injury[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 427: 131725.
[34] Zhang Y, Wang L, Xu M, *et al*. Smart Oral Administration of Polydopamine‐Coated Nanodrugs for Efficient Attenua tion of Radiation‐Induced Gastrointestinal Syndrome[J]. Advanced Healthcare Materials, 2020, 9(13): 1901778.
[35] Xie J, Wang C, Wang N, *et al*. Graphdiyne nanoradioprotector with efficient free radical scavenging ability for mitiga ting radiation-induced gastrointestinal tract damage[J]. Biomaterials, 2020, 244: 119940.
[36] Zhang D, He J, Cui J, *et al.* Oral microalgae-nano integrated system against radiation-induced injury[J]. ACS nano, 2 023, 17(11): 10560-10576.
[37] 张加鑫. 新型碳化聚合物点对放射性肠损伤的防护作用研究[D]. 吉林大学, 2023.
ZHANG Jiaxin. Protective effect of novel carbonized polymer dots on radiation-induced intestinal injury[D]. Jilin Univ ersity, 2023.
[38] 张钰烁. 新型高效小肠辐射防护药物制剂应用基础研究[D]. 苏州大学, 2021.
ZHANG Yushuo.Basic research on the application of novel high-efficiency radioprotective agents for small intestine[D]. Soochow University, 2021.
[39] Wei X, Yu S, Zhang T, *et al*. MicroRNA-200 loaded lipid nanoparticles promote intestinal epithelium regeneration in canonical microRNA-deficient mice[J]. ACS nano, 2023, 17(22): 22901-22915.
[40] Radha R R, Chandrasekharan G. Pulmonary injury associated with radiation therapy–Assessment, complications and th erapeutic targets[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 89: 1092-1104.
[41] Lierova A, Kasparova J, Pejchal J, *et al*. Attenuation of radiation-induced lung injury by hyaluronic acid nanoparticles [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 1199.
[42] Shen L, Fu S, Chen Y, *et al*. Mannosylated polydopamine nanoparticles alleviate radiation-induced pulmonary fibrosis by targeting M2 macrophages and inhibiting the TGF-β1/Smad3 signaling pathway[J]. Colloids and Surfaces B: Bioint erfaces, 2023, 227: 113353.
[43] Zhou H, Zhang Y, Pei P, *et al*. Liposome-anchored mesenchymal stem cells for radiation pneumonia/fibrosis treatment [J]. Biomaterials, 2023, 300: 122202.
[44] Lindsey N R, Witwatchaitawee K, Leng L, *et al*. Targeted Nanoparticles to Mitigate Radiation‐Induced Blood‐Brain

Barrier Disruption and Cognitive Impairment[J]. The FASEB journal, 2022, 36.
[45] Leavitt R J, Acharya M M, Baulch J E, *et al*. Extracellular vesicle–derived miR-124 resolves radiation-induced brain injury[J]. Cancer research, 2020, 80(19): 4266-4277.
[46] Abdelkader N F, El-Batal A I, Amin Y M, *et al*. Neuroprotective effect of gold nanoparticles and alpha-lipoic acid m ixture against radiation-induced brain damage in rats[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(17): 964 0.
[47] Ni D, Jiang D, Kutyreff C J, *et al*. Molybdenum-based nanoclusters act as antioxidants and ameliorate acute kidney i njury in mice[J]. Nature communications, 2018, 9(1): 5421.
[48] Zhang X D, Zhang J, Wang J, *et al*. Highly catalytic nanodots with renal clearance for radiation protection[J]. ACS n ano, 2016, 10(4): 4511-4519.
[49] Ma J, Dong S, Lu H, *et al*. The hydrogen storage nanomaterial MgH_2 improves irradiation-induced male fertility imp airment by suppressing oxidative stress[J]. Biomaterials Research, 2022, 26(1): 20.
[50] Glover D, Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management[J]. British Journal of Nursing, 2014, 23(Sup2): S28-S35.
[51] Yin H, Gao Y, Chen W, *et al*. Topically applied fullerenols protect against radiation dermatitis by scavenging reactive oxygen species[J]. Discover Nano, 2023, 18(1): 101.
[52] Zhou D, Du M, Luo H, *et al*. Multifunctional mesoporous silica-cerium oxide nanozymes facilitate miR129 delivery f or high-quality healing of radiation-induced skin injury[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 409.
[53] Morsy B M, El Domiaty S, Meheissen M A M, *et al*. Omega-3 nanoemulgel in prevention of radiation-induced oral mucositis and its associated effect on microbiome: a randomized clinical trial[J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 612.
[54] 崔冉,刘玉龙. 放射性核素促排药物及新方法研究进展[J]. 辐射防护通讯, 2017, 37(03): 44-48.
CUI Ran,LIU Yulong. Research progress of radionuclide excretion promoting drugs and new methods[J]. Radiation Pr otection Bulletin, 2017, 37(03): 44-48.
[55] 陈磊. 配位聚合物中铀的配位化学研究及其在促排铀领域的应用探索[D]. 苏州大学, 2023.
CHEN Lei. Investigation of the uranyl coordination chemistry in coordination polymers(CPs) and the potencial applica tion of CPs in uranyl decorporation[D]. Soochow University, 2023.
[56] 胡丹飞,毕梦,袁海浪, 等. 新型促排剂WSC-DTPA纳米粒对内污染铀的促排和防护作用[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2 013, 31(04): 15-20.
HU Danfei, BI Meng, YUAN Hailang, *et al*. Decorporation and radiation protection effects of WSC-DTPA nanopaticle s on internal uranium exposure[J].Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2013, 31(04): 15-20.
[57] 石培珩. 多金属氧酸盐螯合剂对铀内污染促排和辐射防护效果研究[D]. 苏州大学, 2022.
SHI Peiheng. Research of in vivo uranium decorporation and radiation protection effect of polyoxometalates.[D]. Sooc how University, 2022.
[58] 缪玉. 功能化纳米材料在锕系元素体表洗消和体内促排中的应用研究[D].兰州大学,2021.
MIAO Yu. Development of functionalized nanometerails as actinide decontamination and decorporation agents[D]. Lanz hou University, 2021.
[59] 石岑. 羟基吡啶酮修饰的壳聚糖纳米颗粒对内污染铀的促排研究[D]. 苏州大学, 2020.
SHI Cen. Hydroxypyridinone-grafted chitosan oligosaccharide nanoparticles as decontamination agents for removel of u ranium in vivo[D]. Soochow University,2020.
[60] 白茹. 铀酰的膦酸配合物及通过功能化共价有机纳米片促排[D]. 南华大学, 2021.
BAI Ru. Uranyl phosphonic acid complexes and its functionalized covalent organic nanosheets were removed in vivo [D]. University of South China, 2021.
[61] 翟小刚,许玉杰,刘敏, 等. 壳聚糖衍生物纳米粒子的制备及对体内放射性锶的促排作用[J]. 中国辐射卫生, 2012, 21(02): 129-131.
ZHAI Xiaogang, XU Yujie, LIU Min, *et al*. Preparation and its decorporation of radiostrontium of chitosan derivative nanoparticles in vivo[J]. Chinese Journal of Radiological Health, 2012, 21(02): 129-131.

[62] 舒洪灶, 刘敏, 王道锦, 等. 壳聚糖-乙二胺四乙酸纳米粒的制备及小鼠体内^(89) Sr^(2+) 促排作用研究[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2010 (5): 982-986.

SHU Hongzao, LIU Min,WANG Daojin, *et al*. Preparation of Chitosan-EDTA Nanoparticles and the Chelating Effect of Radioactive Strontium in vivo[J]. Journal of Soochow University Medical Science Edition, 2010 (5): 982-986.

[63] Wang P, Qiao P, Xing H, et al. Cytotoxicity, oxidative stress, and autophagy effects of tantalum nanoparticles on MC 3T3-E1 mouse osteoblasts[J]. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2020, 20(3): 1417-1424.